DOL – Dor On Line

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Universidade de Brasília – Campus de Ceilândia
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP
Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia

ISSN: 2446-6670

Edição de Julho de 2020
Ano 20 - Número 240

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 (Julho/Julho de 2020) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 240

Chamada da Edição

Caros leitores, o Boletim Dor On Line não fica alheio às inquietações deste 2020 distópico! Trazemos uma reflexão importante em nosso editorial este mês, centrado no preconceito racial e o gerenciamento da dor. Além disso, trazemos em nossa seção de Divulgação Científica alertas sobre terapêutica com opioides, o efeito placebo em crianças, a dor neuropática em pacientes portadores de HIV e seu impacto na qualidade de vida, a catastrofização da dor em adolescentes e familiares e a influência do ciclo circadiano na dor. Na seção de Ciência e Tecnologia temos alertas sobre fatores sociodemográficos e o risco para a dor nas cidades, o estímulo do sistema endocanabinoide para a artrite, um estudo clínico de um medicamento para a constipação intestinal causada por opioides, toxinas para fenótipos Nav de insensibilidade à dor e o papel do resveratrol e microbiota intestinal na dor da ATM. Boa Leitura!

Editorial do mês:

A dor do preconceito - a discriminação racial no manejo clínico da dor

Pedro Santana Sales Lauria*, Cristiane Flora Villarreal**

O dia 25 de maio de 2020 marcou o início de uma onda de protestos antirracistas que mobilizaria milhares de pessoas ao redor do mundo pelas próximas semanas. Naquela data, o afro-americano George Floyd foi assassinado por um policial branco na cidade de Minneapolis, Estados Unidos, trazendo à tona a urgência das pautas defendidas pelo movimento negro (1). Como parte dos protestos, antigos monumentos associados a ideais racistas têm sido alvo de manifestantes. Na cidade de Bristol, Inglaterra, populares derrubaram e jogaram em um rio a estátua do traficante de escravos Edward Colston, responsável pelo transporte forçado de mais de oitenta mil homens, mulheres e crianças africanos no século XVII (2). A existência desses símbolos em espaços públicos é um reflexo dos valores que um dia regeram a vida

em sociedade. Sua permanência ao longo dos séculos é apenas um exemplo de como tais valores são perpetuados, criando raízes profundas no inconsciente coletivo. O movimento antirracista contrapõe não somente posicionamentos discriminatórios individuais, mas os próprios pilares sobre os quais as sociedades modernas foram construídas e que validam preconceitos de gênero, raça e classe. O racismo, portanto, é estrutural e institucional.

O racismo institucional pode ser definido como "o fracasso coletivo de uma organização para prover um serviço apropriado e profissional para as pessoas por causa de sua cor, cultura ou origem étnica. [O racismo institucional] pode ser visto ou detectado em processos, atitudes e comportamentos que totalizam em discriminação por preconceito involuntário, ignorância, negligência e estereotipação racista, que causa desvantagens a pessoas de minoria étnica" (3). O racismo institucional impacta de maneira direta a vida de indivíduos pertencentes a minorias étnicas em diversos países. Em comparação com pessoas brancas, negros estão mais sujeitos ao desemprego, menor acesso a moradia, renda, educação e serviços de saúde. A despeito do aumento na perspectiva e qualidade de vida da população negra da América Latina nos últimos anos, as diferenças não foram superadas, havendo importantes discrepâncias inter-raciais nos padrões de adoecimento e de acesso aos serviços e insumos de saúde (4). No Brasil, pessoas negras são diariamente discriminadas no SUS, sejam elas usuários do sistema ou profissionais da saúde (3). Uma das formas em que essa discriminação se manifesta tem sido extensamente relatada na literatura médica: as diferenças inter-raciais existentes no manejo clínico da dor.

Os primeiros estudos sobre o tema começaram há cerca de três décadas, e os resultados geralmente mostram que o tipo de tratamento que um paciente com dor recebe depende da

cor da sua pele. Esse fenômeno é observado em diversos contextos, a exemplo de abrigos de idosos, centros de tratamento de câncer e no manejo da dor pós-operatória. Proporcionalmente, pessoas brancas recebem mais prescrições de opioides para o alívio da dor do que pessoas negras, mesmo quando os indivíduos relatam os mesmos níveis de intensidade de dor (5). Um estudo realizado com veteranos do exército estadunidense demonstrou que dentre os indivíduos que sofriam de dores crônicas, os negros recebiam menos prescrições de opioides do que os brancos (6). Quando veteranos negros e brancos são submetidos à terapia crônica com opioides, os brancos têm um monitoramento mais cuidadoso, sendo realizados mais exames laboratoriais. Além disso, enquanto os pacientes brancos sob uso de opioides possuem mais chances de serem encaminhados para um especialista em dor, os negros sob uso de opioides têm mais chances de serem encaminhados para avaliações de abuso de substâncias (7), o que pode ser um indicativo de que, sob a ótica deturpada pelo racismo, profissionais de saúde podem atribuir aos negros maior propensão ao vício.

Marcantes diferenças de tratamento motivadas pela raça são também relatadas durante e após o trabalho de parto. Um estudo brasileiro realizado no município do Rio de Janeiro revelou que quanto mais clara for a pele de uma mulher, mais chances ela tem de receber anestesia no parto normal. A proporção de mulheres que receberam anestesia foi de 78% para negras, 84% para pardas e 86% para brancas (8). A violência obstétrica é uma realidade impactante na vida de mulheres negras brasileiras. Uma parturiente negra conta que após ter solicitado anestesia à equipe médica, recebeu, na realidade, uma dose de ocitocina, droga utilizada para acelerar o trabalho de parto. A mulher relata: “Depois que aquilo entrou na minha veia, eu me senti esquartejada. Eu nunca senti uma coisa tão horrível na minha vida. Era uma

dor como se eu estivesse levando várias pancadas no abdômen” (9). Pesquisas conduzidas nos Estados Unidos mostram que mulheres negras, latinas e asiáticas recebem menos medicamentos analgésicos no pós-parto do que mulheres brancas, ainda que relatem níveis semelhantes de dor (10,11). Os trabalhos citados são apenas alguns exemplos da vasta literatura que expõe a disparidade existente no tratamento da dor motivada pela raça. É válido ressaltar que a maioria dos estudos sobre esse tema foi realizada nos Estados Unidos. Há, portanto, uma lacuna na compreensão de como a raça influencia o manejo clínico da dor no Brasil.

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar as inequidades observadas no tratamento entre as raças (12); três delas serão brevemente discutidas. A primeira refere-se a supostas diferenças inter-raciais na tolerância à dor. Um estudo demonstrou que estudantes de medicina e médicos residentes acreditam que pessoas negras são mais resistentes à dor, o que o autor denominou “racismo internalizado” (13). É importante destacar que aquilo a que chamamos “raça” é uma construção sociopolítica, não uma classificação biológica, pois não há diferenças genéticas suficientes entre negros e brancos para dividi-los em raças ou subespécies. Não obstante, pesquisas demonstram que há, de fato, pequenas diferenças nos limiares de dor entre indivíduos brancos e negros, embora não se saiba se isso tem qualquer repercussão clínica (12). Ironicamente, brancos possuem limiares de dor mais elevados, de modo que, se a raça fosse um critério válido, pessoas negras deveriam receber doses mais elevadas de analgésicos. A segunda hipótese afirma que barreiras linguísticas poderiam dificultar a correta mensuração da dor e, consequentemente, o tratamento adequado (12). Esse cenário seria particularmente relevante para habitantes dos Estados Unidos de origem latina ou pertencentes a outras minorias

étnicas cuja língua materna não é o inglês. Entretanto, foi demonstrado que médicos possuem a habilidade técnica para detectar corretamente os níveis de dor em brancos e latinos (5). Ademais, existem ferramentas eficazes para a mensuração da dor a exemplo da escala analógica visual (VAS), que por utilizar números, imagens ou cores transpõem as barreiras linguísticas (14). Por fim, a terceira hipótese é a de que as diferenças no manejo clínico da dor seriam um reflexo das diferenças culturais ao lidar com o sofrimento. Negros e latinos são mais propensos ao pensamento de que "a dor é inevitável" e são mais apegados a crenças religiosas do que brancos em situações difíceis (12). Certamente o respeito às diferenças culturais é essencial – se alguém acredita que sua dor é necessária e não aceita intervenções médicas, essa escolha deve ser acatada. Porém, talvez tais crenças resultem justamente de um histórico de opressão e desamparo. Não seria parte do trabalho dos profissionais de saúde mostrar que há alternativa? Há alternativa?

Apesar das tentativas de encontrar razões que justifiquem a discrepância no tratamento da dor entre as raças, não há conclusões definitivas e o debate acadêmico segue em aberto. Porém, para aqueles que vivem à margem de uma sociedade excludente, não há motivo para debate, pois a razão é óbvia: racismo. Ainda que não seja possível quantificá-lo e expressá-lo em dados objetivos, não é preciso olhar muito longe para entender que o racismo existe e permeia diversos aspectos do nosso cotidiano. Ele se manifesta das formas mais sutis às mais extremas, fazendo milhões de vítimas como George Floyd. Enquanto vivermos em uma sociedade baseada no racismo, a luta pela resistência das minorias étnicas se faz necessária e devemos ser constantemente lembrados de que vidas negras importam.

Referência:

1. O Globo. 2020. Duas autópsias concluem que pressão sobre o pescoço foi a causa da morte de George Floyd [online]. Disponível em: < https://oglobo.globo.com/mundo/2273-duas-autopsias-concluem-que-pressao-sobre-pescoco-foi-causa-da-morte-de-george-floyd-24456974 > [Acesso em 13 de junho de 2020].
2. O Globo. 2020. Milhares protestam contra o racismo em Londres, e estátua de traficante de escravos é derrubada em Bristol [online]. Disponível em: < https://oglobo.globo.com/mundo/milhares-protestam-contra-racismo-em-londres-estatua-de-traficante-de-escravos-derrubada-em-bristol-1-24467556 > [Acesso em 13 de junho de 2020].
3. Kalckmann S, Santos CG, Batista LE, Cruz VM. Racismo institucional: um desafio para a eqüidade no SUS? Saúde e Sociedade. 2007;16(2):146-155.
4. Giuffrida A. Racial and ethnic disparities in health in Latin America and the Caribbean: a survey. In: Giuffrida A ed. Racial and ethnic disparities in health in Latin America and the Caribbean. Inter-American Development Bank; 2007: 1-22.
5. Todd KH. Is pain care based on race? Research into ethnic disparities in the emergency department treatment of pain. American Pain Association: Chronicle. 2008;6-7.
6. Burgess DJ, Nelson DB, Gravely AA, et al. Racial differences in prescription of opioid analgesics for chronic noncancer pain in a national sample of veterans. J Pain. 2014;15(4):447-455.
7. Hausmann LR, Gao S, Lee ES, Kwoh CK. Racial disparities in the monitoring of patients on chronic opioid therapy. Pain. 2013;154(1):46-52.
8. Leal MC, Gama SGN, Cunha CB. Desigualdades raciais, sociodemográficas e na assistência ao pré-natal e ao

parto, 1999-2001. Revista de Saúde Pública. 2005;39(1)100-107.
9. Flaeschen H. 2020. Mulheres negras sofrem mais violência obstétrica [online]. Disponível em: < https://www.abrasco.org.br/site/noticias/8m-mulheres-negras-sofrem-mais-violencia-obstetrica/45463 > [Acesso em 6 de julho de 2020].
10. Johnson JD, Asiodu IV, McKenzie CP, et al. Racial and Ethnic Inequities in Postpartum Pain Evaluation and Management. Obstet Gynecol. 2019;134(6):1155-1162.
11. Badreldin N, Grobman WA, Yee LM. Racial Disparities in Postpartum Pain Management. Obstet Gynecol. 2019;134(6):1147-1153.
12. Anderson KO, Green CR, Payne R. Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care. The Journal of Pain. 2009;10(12):1187-1204.
13. Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113:4296-301.
14. Sousa FL, Silva JA. A métrica da dor (dormetria): problemas teóricos e metodológicos. Revista Dor. 2005;6(1):469-513.

---

* Equipe da Universidade Federal da Bahia

** Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

1. As doses de opioide e o seu impacto na escala numérica de dor

Doses crescentes de opioides não foram associadas à melhora da dor

O opioide é o medicamento comumente prescrito para o tratamento de dores crônicas nos Estados Unidos. Entretanto, inexistem evidências suficientes para orientar o clínico quanto ao aumento da dose de opioides.

Esse estudo de corte retrospectivo, executado com dados do prontuário eletrônico de outubro de 2008 a setembro de 2015, do Departamento de Assuntos dos Veteranos dos EUA, teve como objetivo avaliar a influência do aumento de dose do opioide sobre a intensidade da dor avaliada por Escala Numérica de Dor em pacientes com dores crônicas e uso também crônico de opioides.

Feito em dois períodos consecutivos de 180 dias, considerou-se o uso crônico de pelo menos 90 dias de uso de opioide dentro de um período e no segundo houve a avaliação da mudança de doses (data-índice). Divididos em dois grupos: doses fixas- menos de 20% de mudança na dose média diária de opioide - e doses crescentes - aumento de pelo menos 20%.

O total da amostra foi de 53,187 veteranos, sendo 61% do grupo de doses fixas e 39% de doses crescentes, majoritariamente homens com 50-64 anos. No grupo de doses crescentes houve diminuição significativa no escore da dor entre o primeiro e último períodos depois da data-índice, enquanto o grupo utilizando doses fixas a dor decresceu nos períodos antes e após a data-índice.

Portanto, os escores de dor foram persistentemente mais altos entre doses crescentes quando comparados ao grupo de doses fixas no período após a data-índice. Assim, os médicos devem avaliar cuidadosamente as necessidades de aumentar as doses de opioides.

É importante observar que o presente estudo trata de uma população com características peculiares e que estes dados não devem ser extrapolados para outras populações.

Júlia Eduarda Batista de Almeida

Referência: Hayes CJ, Krebs EE, Hudson T, Brown J, Chenghui L, Martin BC. Impact of opioid dose escalation on pain intensity: a retrospective cohort study. Pain J on 2020; 161(5): 979-88.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

2. O papel das expectativas no efeito placebo em crianças

Expectativas como possibilidade na redução da dor em crianças

O efeito placebo é conhecido por ter dois mecanismos, o condicionamento, considerado um método mais direto e por expectativas, que envolve o discurso verbal para criar o efeito. Em sua maioria, os estudos relativos a esses métodos os consideram interligados e há pouca informação sobre impacto individual de cada, principalmente em crianças.

A fim de dissociar esses mecanismos e demonstrar o efeito único de cada, os participantes do estudo foram divididos entre grupos de expectativa e condicionamento. Compuseram a amostra pessoas de faixas etárias diferentes para examinar os efeitos da idade, divididos entre crianças (mais novas 6-9 anos e mais velhas 10-13), adolescentes e adultos.

Para testar os grupos, foi usada a dor induzida pelo calor e foi informado para os participantes que eles estariam testando dois cremes analgésicos quanto à eficácia, sendo que eles não eram comparados entre sim, mas sim a um grupo controle. Em conjunto, avaliaram a dor pela escala visual e parâmetro fisiológicos (frequência cardíaca e atividade eletrodérmica) para confirmar os efeitos.

Para o grupo condicionante, o experimento se dividia em mediar o limiar, provocar o condicionamento, que consistia em diminuir 4 graus no calor aplicado no braço que recebeu o “analgésico” (placebo) a fim de simular diminuição da dor e em seguida era feito o teste com as temperaturas normais. Já no grupo expectativa, foram medidos os limiares e o creme era aplicado com instruções dadas pelos pais ou profissionais, sugerindo um efeito do creme.

Sendo assim, a redução da dor pode ser então provocada pelos dois mecanismos, em que os resultados sugerem que há uma relação de idade específica entre um efeito placebo mais forte em crianças do que em adultos, provavelmente pela sugestionabilidade que diminui com a idade e o amadurecimento do córtex pré-frontal.

Outro ponto, é que crianças mais novas parecem ter maior redução da dor nos casos em que suas próprias mães passam a mensagem, sendo elas responsáveis pelas instruções verbais e sugestões, o que pode ser uma ferramenta importante a ser adotada nos serviços de saúde a fim de reduzir a dor.

Aryanne Faustino Albernaz

Referência: Gniß S, Kappesser J, Hermann C. Placebo effect in children: the role of expectation and learning. Pain. 2020;161(6):1191-1201.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

3. Efeitos da dor neuropática na qualidade de vida das pessoas portadoras do HIV

Conhecendo a dor neuropática em pessoas que convivem com HIV

Atualmente é utilizada a Terapia Antirretroviral Combinada (cART) no tratamento de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a fim de controlar os efeitos deste. Sendo assim, a expectativa de vida pessoas que convivem com HIV é próxima da população geral.

Por outro lado, a qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo HIV é influenciada e reduzida pela a dor. Destes, 54% a 83% apresentam dores de diversas causas. Em relação à dor neuropática, esta provocada por lesões em nervos sensitivos, foco do artigo em questão, de 22% a 44% da população soropositivo relata sentir este tipo de dor, enquanto nas pessoas que não possuem o vírus a incidência desta é menor, cerca de 8%. Esta diferença ocorre devido os efeitos do HIV e de antirretrovirais neurotóxicos utilizados na cART, que tornam os pacientes mais suscetíveis a dor neuropática.

A principal dificuldade para lidar com a dor neuropática relacionada ao HIV, identificada através dos relatos dos participantes, é por conta de limitações terapêuticas, tendo em vista a baixa eficácia dos medicamentos utilizados nesta população. Além disto, a dor neuropática ocasiona dificuldade para andar, dormir, ansiedade, depressão, frustrações e prejudica a inclusão social dessas pessoas. Entretanto, devido uma amostra diversificada, esta pesquisa produziu dados importantes que podem ser usados para elaborar um cuidado holístico, mais eficiente, da dor neuropática, não somente associada ao HIV, mas também a outras enfermidades infecciosas. O artigo também indica que a assistência psicológica, como a terapia cognitiva comportamental, fundamentada na população geral, pode ser considerável para pessoas com HIV.

Kamila Gonçalves Tortorelli

Referência: Scott W, Garcia Calderon Mendoza Del Solar M, Kemp H, McCracken LM, C de C Williams A, Rice ASC. A qualitative study of the experience and impact of neuropathic pain in people living with HIV. Pain. 2020;161(5):970-978.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

4. A relação parental na catastrofização da dor em jovens

As interações diárias familiares influenciam na experiência da dor crônica?

A influência que os pais exercem sobre a dor crônica dos filhos é bem determinada, portanto, os fatores individuais e a qualidade da relação parental devem ser considerados na avaliação da experiência dolorosa. Os pensamentos negativos exacerbados (catastrofização) dos pais e dos filhos acerca da dor, pioram o prognóstico dessa e aumentam a incapacidade.

Estudo realizado em Western no Canadá, avaliou 95 jovens com dor crônica idiopática juntamente com um dos respectivos pais durante 7 dias consecutivos. No que diz respeito aos primeiros, eles preencheram avaliação eletrônica diária em relação a intensidade, interferência e incômodo da dor. Os últimos informaram sobre o estado do próprio humor e as respostas protetoras da dor do filho.

Os resultados sugerem que os jovens que apresentam maiores pensamentos negativos sobre a própria dor estão mais vulneráveis ao estado de humor dos pais, logo, quanto mais negativo o humor (dos pais), maior será a intensidade e o incômodo da dor crônica.

Já os pais que possuem maiores pensamentos negativos no que se refere a dor dos filhos, estes demonstram-se menos vulneráveis aos efeitos das respostas protetoras dos pais. Vale salientar que outros fatores também podem estar interferindo na interação entre eles.

Desse modo, torna-se evidente a importância de considerar a saúde mental dos pais bem como a relação parental nos aspectos cognitivos e afetivos na resposta ao tratamento da dor crônica dos jovens.

Ketley Paiva Cabral

Referência: Neville A, Griep Y, Palermo TM, et al. A "dyadic dance": pain catastrophizing moderates the daily relationships between parent mood and protective

responses and child chronic pain. Pain. 2020;161(5):1072-1082.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

5. Efeitos do ritmo circadiano no sono e na dor

Os ponteiros do relógio circadiano marcam o sono e a dor

O ritmo circadiano promove a periodicidade endógena ao longo de 24 horas, além disso, está diretamente associado à regulação da dor e do sono. Estudos sugerem uma relação de bidirecionalidade entre esses dois parâmetros, visto que a dor pode interferir na qualidade do sono, bem como o sono irregular pode preceder e manter a dor. Desse modo, o estudo avaliou a expressão de genes circadianos envolvidos na nocicepção e no ciclo de sono-vigília a partir de

pesquisas previamente descritas e assim, considerou perspectivas para estudos futuros.

A entrada da luminosidade na retina através do trato retino-hipotalâmico estimula neurônios responsivos à luz do núcleo supraquiasmático. Tais neurônios promovem a expressão de genes circadianos, que propiciam a secreção de hormônios, citocinas e neurotransmissores presentes na regulação do sono e da dor. Existem dois fatores transcricionais básicos para o ritmo circadiano conhecidos como CLOCK (do inglês, Circadian Locomotor Output Cycle Kaput) e BMAL1 (do inglês, Brain and Muscle ARNT-Like 1). Essas proteínas se unem na forma de heterodímeros e promovem a transcrição dos genes repressores Per1, Per2, Per3, Cry1 e Cry2.

Os genes repressores executam a retroalimentação negativa durante a noite, visto que formam dímeros no citoplasma e retornam ao núcleo com o objetivo de reprimir a transcrição do heterodímero CLOCK/BMAL1 e consequentemente, sua própria transcrição. Além disso, CLOCK/BMAL1 ativam os receptores nucleares RORα e REV-ERBα, responsáveis pela ativação e repressão transcricional de BMAL1, respectivamente. Assim, a ação dos genes repressores agregada à atividade dos receptores nucleares contribui para a expressão cíclica dos genes circadianos.

A respeito do ciclo de sono-vigília, sabe-se que os polimorfismos de nucleotídeos únicos nos genes CLOCK, BMAL1, Cry1, Per2 e Per3 foram relacionados com a duração e distúrbios do sono. No entanto, o estudo relata a ausência de pesquisas de associação genômica para identificar tais polimorfismos relacionados à dor. Além disso, é notável a importância do horário de administração dos analgésicos para a eficácia da farmacoterapia, considerando o tempo de meia-vida dos fármacos e a possibilidade do alvo seguir um padrão rítmico.

Com isso, sugere-se a realização de estudos que viabilizam a regulação de oscilações circadianas na expressão gênica. O objetivo é apresentar novos alvos terapêuticos para corrigir alterações no ritmo circadiano e aperfeiçoar a farmacocinética dos analgésicos. Ademais, deve-se considerar o efeito circadiano nas pesquisas executadas em animais noturnos como roedores e traduzi-las para pacientes com variações diurnas.

Mariana Lôbo Moreira

Referência: Palada V, Gilron I, Canlon B, Svensson CI, Kalso E. The circadian clock at the intercept of sleep and pain. Pain. 2020;161(5):894-900.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

6. Fatores de risco para a dor como alvo de intervenção precoce

Sexo, idade, raça e situação socioeconômica podem influenciar na dor em população urbana

Inúmeros estudos dispõe sobre os diferentes níveis em que a dor se apresenta em diversos grupos sociodemográficos, no entanto não tratam sobre o cruzamento entre o efeito dessas variáveis sociodemográficas na dor, ou seja, se essas variáveis analisadas de forma conjunta aumentam ou diminuem a apresentação da mesma. No artigo foram analisadas as possíveis interferências da raça, sexo, idade e situação econômica na dor. Adultos moradores urbanos dos EUA foram avaliados por meio de exame físico, entrevista e um teste de leitura de palavras, os sintomas depressivos também foram avaliados. Durante o atendimento médico foi perguntado aos participantes da pesquisa os locais do corpo onde eles sentiam dores e foi realizada a soma dos locais.

Demonstrou-se que: os mais velhos e as mulheres têm maior chance de apresentar dor; a depressão foi relacionada à maior ocorrência de relatos de dor em todos os grupos sociodemográficos; as mulheres brancas com situação financeira abaixo da linha da pobreza se mostraram mais

propensas a relatar dor que homens brancos; a pobreza pode gerar estresse crônico e por consequência, dor. Foi verificado também que a combinação dos grupos raça, sexo e situação socioeconômica aumentaram significativamente a chances da apresentação de locais de dor.

Diante disso existe a possibilidade de se identificar grupos de risco para dor, e a partir daí, ter um olhar direcionado em busca da minimização destes riscos.

Paula Muniz Machado

Referência: Quiton RL, Leibel DK, Boyd EL, Waldstein SR, Evans MK, Zonderman AB. Sociodemographic patterns of pain in an urban community sample: an examination of intersectional effects of sex, race, age, and poverty status. Pain. 2020;161(5):1044-1051.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

7. Estimular a produção de canabinoides endógenos pode melhorar a dor e inflamação nas juntas

Endocanabinoides no combate à osteoartrite

Holly T. Philpott e Jason J. McDougall da Universidade de Dalhousie, Canadá, resolveram investigar o papel de dois fármacos, que atuam aumentando a disponibilidade de endocanabinoides, na inflamação e na dor da Osteoartrite, doença que atinge as articulações sinoviais (juntas), causando degeneração tecidual, dor e inflamação.

O primeiro fármaco investigado foi o KML-29, que inibe a enzima monoacilglicerol lipase (MAGL), responsável por degradar o endocanabinoide 2-araquidonilglicerol (2-AG). Logo, a inibição de MAGL aumenta os níveis de 2-AG. O outro fármaco analisado foi o Celecoxibe, um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (COX-2), uma enzima que pode metabolizar o 2-AG e convertê-lo em prostaglandinas, que são moléculas relacionadas à dor e inflamação. O Celecoxibe é um anti-inflamatório não-esteroidal de uso controlado, pois pode causar efeitos adversos cardiovasculares bastante sérios e potencialmente fatais. Assim, uma ideia seria que a combinação destes fármacos permitiria o uso de doses

menores de Celecoxibe, reduzindo a probabilidade de efeitos adversos.

O estudo foi conduzido em um modelo animal para osteoartrite, obtido através da injeção de monoiodoacetato (MIA) nos joelhos de ratos, o que promove um processo inflamatório similar ao da osteoartrite. A resposta de nocicepção (dor) dos animais foi medida através do teste de von Frey, em que capilares cada vez mais finos são colocados sob a pata do animal e se observa com qual deles os animais retiram a pata (ou seja, sentem o estímulo). Neste caso, são considerados animais com dor os que retiram a pata do capilar mesmo quando ele é bem fino e normalmente não induz este comportamento de retirada (o que se chama alodinia - responder a estímulos que normalmente não são dolorosos). Os animais com a injeção de MIA apresentam este comportamento, portanto, apresentam alodinia.

Foi observado que o tratamento conjunto de KML-29 (administração intra-articular, ou seja, dentro da articulação) e Celecoxibe (administração sistêmica), em doses que por si só não induziram um efeito considerável, durante 3 dias após a injeção de MIA, reduziu a alodinia por tempo prolongado (durou até 14 dias). No primeiro dia do tratamento conjunto também foi observada uma redução da migração de leucócitos (células inflamatórias) para a articulação e uma melhora da alodinia.

Portanto, a adição de KML-29 ao tratamento com Celecoxib permitiu uma menor dose deste fármaco necessária para induzir analgesia. Estes dados sugerem que o aumento de 2-AG parece ser importante neste processo, e que a combinação talvez possa ser efetiva no tratamento da dor na osteoartrite, permitindo a redução das doses de

Celecoxibe, consequentemente reduzindo a chance de efeitos adversos.

Laura Colete Cunha

Referência: Philpott HT, McDougall JJ. Combatting joint pain and inflammation by dual inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenase-2 in a rat model of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):9.

Alerta submetido em 25/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

8. Linaclotida reduz a constipação intestinal induzida pelo uso de opioides em pacientes com dor crônica

Nova opção para o tratamento da constipação intestinal induzida por opioides

A constipação intestinal induzida por opioides (CIO) é o efeito adverso mais comum do tratamento com esses analgésicos, com grande relevância clínica, sobretudo para

pacientes em uso crônico. O manejo da CIO é baseado em medidas profiláticas, como maior consumo de água e fibras, e uso de laxativos, mas a resposta clínica é frequentemente insatisfatória. Atualmente, o uso de medicamentos mais específicos para o controle da CIO, como os antagonistas μ-opioides de ação periférica, tem sido proposto. Um recente estudo clínico multicêntrico avaliou a eficácia e segurança da linaclotida, um medicamento com mecanismo de ação diferente dos laxativos usuais e já utilizado para o tratamento da constipação crônica grave, no tratamento da CIO em pacientes com dor crônica não oncológica.

Foram incluídos no estudo 254 pacientes com CIO crônica, que faziam uso de opioides há pelo menos oito semanas. Após aleatorização, três grupos foram formados: pacientes que receberam linaclotida na dose de 195 μg/dia, os que receberam linaclotida na dose de 290 μg/dia e um grupo placebo. A frequência de movimentos intestinais espontâneos, ou seja, que não estavam relacionados com o uso de laxativos, enemas ou supositórios, foi quantificada antes e ao longo de oito semanas em todos os pacientes do estudo. Mudanças na consistência das fezes, distensão abdominal e o esforço associado à evacuação também foram parâmetros avaliados. Os resultados demonstraram que ambas as doses da linaclotida aumentaram a frequência de movimentos intestinais espontâneos nos pacientes no decorrer do tratamento. Os outros parâmetros de eficácia também obtiveram melhora nos grupos tratados em relação ao grupo placebo, com maior eficácia na dose de 290 μg/dia. Ademais, os pacientes toleraram bem o tratamento com a linaclotida, sendo que poucos pacientes relataram a ocorrência de diarreia leve, que foi mais frequente com o uso da dose mais elevada. Em resumo, o estudo demonstrou que a linaclotida é segura e eficaz no tratamento da CIO.

A linaclotida é um agonista da guanilato ciclase, e eleva, portanto, os níveis intra e extracelulares de GMPc. Esse mecanismo pode trazer duplo benefício para pacientes com CIO, pois é associado ao aumento do trânsito intestinal e à redução da dor abdominal. Dessa forma, a linaclotida pode representar uma boa opção para o controle da CIO em pacientes com dor crônica não oncológica.

Eduardo Lima Wândega, Cristiane Flora Villarreal

Referência: Brenner DM, Argoff CE, Fox SM, et al. Efficacy and safety of linaclotide for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain syndromes from a phase 2 randomized study. Pain. 2020;161(5):1027-1036.

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

9. Descubra como uma toxina de aranha pode melhorar a qualidade de vida de pessoas geneticamente insensíveis à dor

Quando a dor é a solução - uma nova perspectiva sobre a analgesia congênita

É consenso que a dor é uma experiência desagradável que tentamos evitar a todo custo. Muitos pesquisadores se

dedicam à busca por novas terapias para o tratamento da dor, conforme extensamente discutido nas publicações deste periódico. Entretanto, alguns cientistas trilham o caminho inverso: a busca por tratamentos que permitam que se sinta dor. Os canais de sódio Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 expressos nos nociceptores são críticos para a percepção da dor. Uma mutação genética rara no canal de sódio Nav1.7 resulta numa condição clínica denominada insensibilidade congênita à dor, ou analgesia congênita. Pessoas que sofrem dessa condição são incapazes de sentir dor, havendo até mesmo relatos de indivíduos que passaram por cirurgias complexas sem a necessidade de anestesia. Por outro lado, como a dor é um mecanismo de alerta essencial à sobrevivência humana, pessoas com analgesia congênita estão mais propensas a ter queimaduras graves, ossos quebrados e têm uma expectativa de vida menor, pois estão sempre se expondo a riscos sem se dar conta disso. Para esses indivíduos, a dor seria um alívio.

Pesquisadores chineses descobriram que uma toxina chamada HpTx1, isolada do veneno da aranha-caranguejo (Heteropoda venatoria), provoca sensações dolorosas em camundongos insensíveis à dor. Esses animais, que não expressam o canal Nav1.7 em seus organismos, mimetizam a analgesia congênita humana. A injeção da toxina na pata desses camundongos provocou comportamentos espontâneos de dor, bem como redução do limiar doloroso a estímulos mecânico e térmico. Em outras palavras, os camundongos conseguiram perceber quando foram expostos a estímulos e temperaturas nocivas. Estudando o mecanismo de ação dessa toxina, os pesquisadores identificaram que ela ativa outro canal de sódio envolvido na geração e transmissão da dor: o Nav1.9. Dessa forma, a ausência do Nav1.7 é compensada pela abertura e fluxo de sódio através do canal Nav1.9, o que aumenta a excitabilidade do neurônio nociceptivo e a sensibilidade à

dor é restaurada. Essa nova descoberta pode, no futuro, contribuir para uma melhor qualidade de vida de pessoas que têm analgesia congênita.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Zhou X, Ma T, Yang L, et al. Spider venom-derived peptide induces hyperalgesia in Nav1.7 knockout mice by activating Nav1.9 channels. Nat Commun. 2020;11(1):2293

Para saber mais sobre os canais de sódio Nav, acesse: http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial228.pdf e se quiser entender como venenos animais podem ajudar no tratamento da dor, acesse: http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial231.pdf

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

10. Resveratrol e microbiota intestinal

Uma nova abordagem para a dor inflamatória da articulação temporomandibular

Distúrbios na articulação temporomandibular (ATM) podem ter diversas causas, com origem nos músculos faciais, mandíbula ou articulação, sendo a dor uma das principais queixas relacionadas a estes distúrbios. Evidências apontam para uma grande contribuição de mediadores inflamatórios no desenvolvimento e manutenção desta síndrome dolorosa. A contribuição da microbiota intestinal residente na modulação de processos inflamatórios vem sendo proposta, de forma que diferentes espécies de bactérias presentes no intestino podem influenciar a instalação ou resolução de processos patológicos. Recentes descobertas apontam para a importância do eixo microbiota-intestino-cérebro, pois a microbiota produz ácidos graxos de cadeia curta que podem modular a ativação microglial, modulando processos inflamatórios.

O resveratrol, substância presente em uvas e vinho tinto, é muito conhecido por suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória, além de ser capaz de alterar a microbiota intestinal. Nesse contexto, pesquisadores da China e Estados Unidos investigaram se o resveratrol seria capaz de aliviar a dor inflamatória da ATM por meio da modulação da

microbiota intestinal em camundongos. Neste estudo foi utilizado um modelo de inflamação na ATM em camundongos, que foi associado a dor inflamatória, produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação da micróglia no núcleo caudal do nervo trigeminal e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Os animais também apresentaram uma redução na população de bactérias do tipo Bacteroidetes e Lachnospiraceae no intestino, bem como uma redução nos ácidos graxos de cadeia curta, que são produzidos por estas bactérias. O tratamento com resveratrol levou à recuperação das bactérias intestinais e ao consequente aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de reduzir a dor inflamatória, a produção de citocinas, a ativação microglial e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Para comprovar o envolvimento da modulação da microbiota intestinal no efeito terapêutico, animais doentes receberam um transplante de fezes de animais tratados com resveratrol. Importantemente, o transplante de fezes reestabeleceu a microbiota dos animais doentes e promoveu os mesmos efeitos terapêuticos observados após o tratamento com resveratrol.

Esse estudo confirmou a importância da microbiota na dor inflamatória da ATM, e demonstrou que o tratamento com resveratrol melhora a inflamação e a dor associada, por meio do reequilíbrio da microbiota intestinal. Essa pode ser uma estratégia promissora para o desenvolvimento de uma nova terapia para dor associada à articulação temporomandibular.

Luiza Carolina França Opretzka

Referência: Ma Y, Liu S, Shu H, Crawford J, Xing Y, Tao F. Resveratrol alleviates temporomandibular joint inflammatory pain by recovering disturbed gut microbiota. Brain Behav Immun. 2020;87:455-464.

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)

- Amanda Paula Mendonça da Costa

- Anne Caroline Nunes Carmo

- Aryanne Faustino Albernaz

- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado
- Rafael do Couto Campos de Jesus

- Equipe da Universidade Federal da Bahia
- Afrânio Ferreira Evangelista
- Diego Francisco de Agnelo Silva
- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis

- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo
- Vívian Oliveira Souza

- Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira
- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn
- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato

- Erika Ivanna Araya Pallarés

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- Miriam das Dores Mendes Fonseca

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.